

Untersuchung über die Ausnutzung
eines Mischglyzerides aus Fettsäuren
mittlerer Kettenlänge und über die
Ausscheidung ätherlöslicher Säuren
im Harn

Walter Gelpke

aus Dresden

1957



Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Untersuchung über die Ausnutzung eines Mischglyzerides
aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge und über die Aus-
scheidung ätherlöslicher Säuren im Harn.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Walter G e l p k e
aus Dresden



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. N. H e n n i n g
Referent: Professor Dr. N. H e n n i n g
Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1957

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A Einleitung.....	4
B Material und Methodik.....	12
C Ergebnisse.....	16
I. Bestimmung der Dicarbon- und Fettsäureausscheidung im Harn.....	16
II. Bestimmung der Fettsäure- und Neutralfettausscheidung im Stuhl.....	20
III. Bestimmung des Gehaltes an Fettsäuren und Neutralfett im Magen und Darm von Ratten nach Verabreichung von 2 ml Mischglyzerids.....	25
D Diskussion.....	28
E Zusammenfassung.....	33
F Literaturverzeichnis.....	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Einleitung.

=====

In der hier vorliegenden Arbeit wurden Fettsäuren mittlerer Kettenlänge verwendet, die auf ihre Verträglichkeit, Verdauung, Resorption, Abbau und Ausscheidung untersucht worden sind.

Unter den Fettsäuren mittlerer Kettenlänge versteht man Monocarbonsäuren mit 8-12 Kohlenstoffatomen. Diese Fettsäuren gewinnen ihre Sonderstellung gegenüber den höheren Fettsäuren durch ihr anders geartetes Verhalten im lebenden Organismus (1). Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sind seit einigen Jahren auch in den Bereich des medizinischen Interesses getreten. Unter anderem besitzen die mittleren Fettsäuren eine Hemmwirkung auf das Wachstum verschiedener pathologischer Hautpilze (2) und kommen im menschlichen Haarfett vor (3). Bei Psoriasis, damit verbundenen Arthropathien und bei einigen weiteren Hautkrankheiten wurden günstige therapeutische Effekte erzielt (2, 5, 6). In vitro besitzen die mittleren Fettsäuren gegenüber säurefesten Bakterien, besonders Tuberkelbazillen wachstumshemmende Eigenschaften (1, 7). In dieser Hinsicht ist es von Bedeutung, daß in den seit jeher zur Behandlung der Tuberkulose und der Lepra verwendeten Ölen u.a. solche benutzt wurden, die verhältnismäßig reich an Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sind. Die fettreiche Kost, auf die allgemein bei derartigen Erkrankungen Wert gelegt wird, hat also neben der Kalorienzufuhr vielleicht eine weitere wichtige spezifische Bedeutung. Interessant ist in dieser Hinsicht die Feststellung, daß die Indianer Mexikos sich unbewußt dieser Tatsache bedienen, indem sie mit dem Schildkrötenöl, welches zu den seltenen tierischen Ölen gehört, das die antituberkulösen Fettsäuren mittlerer Kettenlänge besitzt, erfolgreich die Tuberkulose behandeln (8). Nicht weniger von Interesse ist dazu ein Bericht von Christoph Columbus, der in der Chronik seiner zweiten Reise berichtet, daß an Lepra erkrankte reiche Portugiesen nach den Cap Verdischen Inseln führen und sich dort mit Schildkrötenöl behandeln ließen.

Bedeutung gewinnen diese Fettsäuren durch neue Möglichkeiten ihrer therapeutischen Anwendung, wie z.B. durch Ausnutzung ihrer geringen Speicherfähigkeit in der Ernährung Fettsüchtiger.

Die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge spielen im Hinblick auf ihr mengenmäßiges Vorkommen im gewöhnlichen menschlichen Nahrungsfett nur eine sehr geringe Rolle. Im Nahrungsfett dominieren die Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 16 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Palmitinsäure, Ölsäure und Linolsäure. In den Fetten, die nicht der menschlichen Ernährung dienen, ist das Vorkommen der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge gleichfalls sehr selten.

Beispiele für das Auftreten von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sind das Kopföl des Spermwals, welches Caprin- und Laurinsäure enthält (9), Lauraceae und Myristicaceae mit Laurinsäure, Ulmensaatöl mit Caprinsäure (10, 11).

Das MilCHFett, Kokosfett und Palmkernöl stellen die einzigen Träger mittlerer Fettsäuren für die menschliche Ernährung dar, deren Zusammensetzung aus Tabelle 1 hervorgeht.

Fett	C ₄	C ₆	C ₈	C ₁₀	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₈	C ₂₀	Öl-, Linol- säure
Kuhbutter (12)	3,1	-	0,8	2,0	3,9	10,6	28,1	8,5	1,0	36,4 3,7
Kokosfett (13)	-	0,8	5,4	8,4	45,5	18,0	10,5	2,3	0,4	7,5 Spur
Palmkernöl(14)	-	1,9	2,7	7,0	46,9	14,1	8,8	1,3	-	18,5 0,7
Mischglyzerid	-	-	33,3	33,3	33,3	-	-	-	-	-

Tab. I. Fettsäureverteilung in Gewichtsprozent der Gesamtfettsäuren.

In Bezug auf etwaige besondere Stoffwechselwirkungen der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge ist es naheliegend, zu therapeutischen Zwecken den Mangel, der in den natürlichen Nahrungsfetten vorhanden ist, durch ein synthetisches Produkt - das hier beschriebene Mischglyzerid - auszugleichen.

Im Rahmen dieser Untersuchung mit einem Mischglyzerid der mittleren Fettsäuren über dessen Ausnutzung und Verhalten im Stoffwechsel ist es notwendig, die verschiedenen Theorien der Fettesorption kritisch zu betrachten.

Die bisherigen Auffassungen kann man in zwei Punkten zusammenfassen:

1. Das Fett passiert in kleinsten Teilen die Darmwand oder es wird
2. erst nach vollständiger Hydrolyse resorbiert.

Eine der ersten Untersuchungen auf dem Gebiet der Fettesorption stammt von SCHÄFER (15). Er glaubte, daß den Leukozyten eine wichtige Funktion für die Resorption zukomme. Ferner berichtete er von dem Auftreten von Fettkügelchen im Darmepithel während der Resorption. HEIDENHAIN (16) kam im Jahre 1888 zu ähnlichen Ergebnissen. Obgleich er der Anwesenheit von Leukozyten geringere Bedeutung zuschrieb, so versuchte er doch, den zeitlichen Zusammenhang von Resorption und Leukozytenanreicherung zu beweisen. Diese Annahme wurde in den Arbeiten weiterer Autoren wie E.R. CLARK u. E.L. CLARK (17) und von ZAWARYKIN (18, 19) aufrechterhalten.

Eine erste genauere Definition einer Fettesorptionstheorie stammt von MUNK (20, 21) aus dem Jahre 1884. Er behauptete, daß das Nahrungsfett als feine Emulsion resorbiert wurde, weil der Hauptteil der Fette als Neutralfett im Lymphsystem erscheint. Auf die Kernfrage: Wie gelangt das Fett in die Darmzelle, konnte weder SCHÄFER noch HEIDENHAIN und MUNK befriedigende Antwort geben. Unter den Beiträgen zu dieser Frage versuchte man unter anderem auch, ein phagozytäres Verhalten der Darmzellen für den Eintritt des Fettes verantwortlich zu machen. WOTTON und ZWEMER (22) stellten sich diesen Vorgang so vor, daß der äußere Rand der Zelle sich vorwölbt, und auf diese Weise das Fetteilchen in das Lumen befördert wird. Obgleich die Verfasser ihre Vermutung mit Photographien zu belegen versuchten, auf denen Fettkügelchen die äußere Membran passieren, konnte doch kein histologischer Anhalt für ein phagozytäres Verhalten der Darmzellen gefunden werden.

1901 wurde von PFLÜGER (23) eine neue Hypothese aufgestellt, die besagte: die Voraussetzung für die Resorption ist eine komplette Hydrolyse der zugeführten Glyzeride. Die Resorption selbst geht dann in wasserlöslicher Form (Alkalisalze der Fettsäuren = Seifen) vonstatten, hierauf werden in den Darmzellen die Glyzeride resynthetisiert. Der Übertritt in die Lymphe würde dann in Form kleinster Teilchen geschehen. Dazu wurde später von weiteren Untersuchern (24) auf die Bedeutung des Phosphorlipoidstoffwechsels und auf seine Kontrolle durch die Nebennierenrinde hingewiesen. Obgleich schon 1927 MELLANBY (25) bei seinen Versuchen an Katzen keine vollständige Lipolyse feststellen konnte, wurde doch noch im Jahre 1943 von BLOOR (26) die Pflüger'sche Hypothese vertreten. Durch Verwendung von Paraffin kam man 1944 zu neuen Ergebnissen. FRAZER und Mitarbeiter (27) konnten nachweisen, daß Paraffin in feinstverteilter Form (Maximalgröße der Teilchen 0,5 μ) im Dünndarm resorbiert wird. Unter der Voraussetzung, daß das Paraffin in feinsten Emulsion vorliegt, wurde diese Beobachtung von anderen Autoren bestätigt (28, 29, 30). Weiter wurde darauf hingewiesen, daß der Grad der Emulgierung von großem Einfluß auf den Verlauf der Lipolyse ist (31). ARTOM und REALE (32) zeigten, daß durch die Pankreaslipase Triglyzeride nicht vollständig hydrolysiert werden, sondern daß auch große Mengen von Mono- und Diglyzeriden entstehen. Eine Bestätigung dieser Ansicht bedeuten die Versuche von FRAZER und SAMMONS, sie fanden nach 4 Stunden wenig Glycerin und beträchtliche Mengen von Monoglyzeriden (33). Diese und weitere Ergebnisse ließen FRAZER und Mitarbeiter (34, 35, 36, 37) zu dem Schluß kommen, daß für die Resorption keine vollständige Lipolyse notwendig sei. DESNUELLE und Mitarbeiter (38, 39) und MATTEON und Mitarbeiter (40) zeigten in vitro, daß nach wenigen Stunden unter der Wirkung der Pankreaslipase aus Triglyzeriden Diglyzeride entstehen, und erst nach längerer Zeit bei Anwesenheit von Kalziumionen Monoglyzeride gebildet werden. Die Spaltung der Monoglyzeride erfordert eine weitaus größere Zeit. SCHONHEYDER und VOLQVANTZ (41) konnten diese Ergebnisse durch Untersuchungen über die Wirkung von Leberesterase auf Propionsäuretriglyzerid bestätigen. Im Jahre 1952 und 1954 berichtete

BORGSTROM (42, 43) von Resorptionsversuchen mit Fettsäuren, die durch C^{14} etikettiert waren. Es ergab sich das Vorliegen eines Gleichgewichtsverhältnisses zwischen freien Fettsäuren und den Fettsäuren der Glyzeride. Der zahlenmäßige Vergleich diesbezüglicher Resultate verschiedener Autoren läßt eine nur geringe Übereinstimmung erkennen. DESNUELLE (39) glaubt, daß zweimal mehr 1 (α)-Monoglyzeride als 2 (β)-Monoglyzeride gebildet werden. MATTSON und Mitarbeiter (40) stellten fest, daß 1 (α)- und 2 (β)-Monoglyzeride in gleichen Mengen entstehen, während BORGSTROM (43) von der hauptsächlichen Bildung von 2 (β)-Monoglyzeriden berichtet.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Reihe der in vitro Versuche, die 1935 von ARTOM und REALE (32) begonnen wurden, zu folgenden sicheren Ergebnissen geführt haben:

1. unter der Wirkung der Lipase entstehen sehr schnell Diglyzeride,
2. die Bildung von Monoglyzeriden erfordert längere Zeit,
3. die Entstehung von Glycerin durch Spaltung der Monoglyzeride ist ein extrem langsam verlaufender Prozeß.

DESNUELLE und CONSTANTIN (44), ferner MATTSON und Mitarbeiter (40) überprüften diese in vitro Ergebnisse mit Fütterungsversuchen an Ratten. Sie kamen zu übereinstimmenden Werten, die im Grundsätzlichen die Erfahrungen der vorhergehenden Autoren bestätigten - sie fanden alle die gleichen Anteile von 1 (α)- und 2 (β)-Monoglyzeriden. Wesentlich war für das Verständnis des Spaltungsablaufes der folgende Versuch:

Ratten wurden mit einem 2-Olein-1-3-Dipalmitinsäure-Triglyzerid gefüttert. Auch hier traten 1 (α)- und 2 (β)-Monoglyzeride zu gleichen Teilen auf. Durch Bestimmung der Jodzahl konnte ferner nachgewiesen werden, daß zuerst die Fettsäuren in der 1 und 3 Stellung abgespalten werden, und daß sich dann die 2 (β)-Monoglyzeride zu 1 (α)-Monoglyzeriden umlagern. Bei alleiniger Gabe von 1 (α)-Monoglyzeriden wurden weder 2 (β)-Mono-, noch Di- und Triglyzeride im Darminhalt gefunden (40). Trotzdem muß auch an eine Synthese von Di- und Triglyzeriden im Darm gedacht werden (45). Diese Ergebnisse betreffen das Verhalten von langkettigen Fettsäuren. Entsprechende Arbeiten über die Fettsäuren mittlerer

Kettenlänge liegen nicht vor.

Die Rattenversuche von MATTSON wurden 1954 von HARRIS (46) mit Untersuchungen an Menschen bestätigt. Dieser Autor nahm die Bestimmungen an 11 Menschen vor und fand nach einer Fettmahlzeit 1 (α) und 2 (β)-Monoglyzeride zu gleichen Teilen vor und ferner einen Gehalt an Fettsäuren, der die Monoglyzeridmenge um das 2 bis 3 fache überstieg. Aus einer Mitteilung von GIDEZ und KARNOVSKY (47) ist ein genaues Bild vom Ablauf der Hydrolyse zu entnehmen. Nach Zufuhr von Triolein, dessen Glycerinanteil C^{14} enthielt, wurden in der Zeiteinheit folgende Werte gemessen:

nach 1 Stunde waren 12 % hydrolysiert

"	2 Stunden	"	14 %	"
"	3	"	57 %	"
"	4	"	97 %	"

Obgleich die Verfasser geringe Mengen freien radioaktiven Glycerins feststellen konnten, so kommen sie doch zu dem Schluß, daß im Darmlumen die Hydrolyse bis zum Glycerin nur unbedeutend ist. Ihrer Meinung nach geschieht dieser Vorgang auf dem Wege von der Mukosazelle zum Lymphsystem.

Weiterhin waren die Versuche von REISER und Mitarbeitern (48) von Bedeutung. Diese Autoren konnten die Frage klären, ob freies Glycerin, bzw. durch vollständige Hydrolyse entstandenes Glycerin zur Resynthese benutzt wird. Es wurden Ratten mit Glyzeriden gefüttert, bei denen zur Hälfte das Glycerin und zur anderen Hälfte die Fettsäuren Träger der Radioaktivität waren. Durch diese Versuche wurde gezeigt, daß freies Glycerin nicht zur Resynthese benutzt wird und daß keine Di- und Triglyzeride, sondern nur Monoglyzeride resorbiert werden. Eine Arbeit von BERNHARD und Mitarbeitern (49) stellt eine Bestätigung dieser Ergebnisse dar.

REISER und andere (50, 51) stellten auf Grund weiterer Versuche eine neue Hypothese auf. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Monoglyzeride unverändert resorbiert werden. In der Mukosa des Dünndarms sollen dann aus den Fettsäuren und den Monoglyzeriden die Triglyzeride resynthetisiert werden. FRAZER (52) konnte 1955 nachweisen, daß der größte Teil der Fette als Glyzeride resorbiert wird. Er stellte die "Partition Theorie" auf. Sie be-

sagt einmal, daß zur Fettresorption die vollständige Hydrolyse der Fette zu Glycerin und Fettsäuren nicht notwendig ist, zum anderen, daß das Fett nicht in seiner wasserlöslichen Phase vorliegen muß, um resorbiert werden zu können. Allerdings meinte er, daß die freien Fettsäuren über die Vena portae direkt zur Leber gelangen sollten und nur die Glyceride über den Ductus thoracicus resorbiert werden. Für die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge fand FRAZER (52) besonders gute Resorptionsbedingungen. Es wurde weiterhin berichtet, daß je nach Kettenlänge die Verteilung der Fettsäuren auf Pfortader und Chylussystem verschieden ist (54, 55), wobei die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge den direkten Weg in die Leber bevorzugen.

Über den Sitz der Fettresorption liegt eine Arbeit von BENSON und Mitarbeitern aus dem Jahre 1956 vor (56). Diese Autoren fanden bei Rattenversuchen das Resorptionsmaximum im dritten Viertel des Dünndarmes. Durch Versuche konnten sie nachweisen, daß hierbei der Abstand vom Pylorus sowie die Dauer der Resorption ohne Bedeutung sind. Da histologisch Unterschiede nicht gefunden wurden, ist für dieses Phänomen keine Erklärung vorhanden. Wahrscheinlich ist es, daß dieser Dünndarmteil Epithelien besitzt, die speziell der Fettresorption angepaßt sind. Gleichlaufend mit der Steigerung der Fettresorption vom Pylorus bis zum dritten Viertel des Dünndarmes geht die Resorptionssteigerung der Gallensäuren (57), sowie das Ansteigen des pH-Wertes von 6 auf 7,5 (58). Fütterungsversuche an Ratten mit radioaktiver Linolensäure führten BLOMSTRAND (59) zu der Feststellung, daß für den Resorptionsweg der höheren Fettsäuren das jeweilige Vorliegen in gesättigter oder ungesättigter Form ohne Bedeutung ist.

Die angeführten Autoren geben keine Auskunft über die evtl. Bedeutung der Gallensäuren bei der Fettresorption. Es wäre denkbar, daß einmal die Gallensäuren durch ihre Oberflächenaktivität die Emulgierung begünstigten, zum anderen, daß möglicherweise bedingt durch die Sonderstellung der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge es zu einer schlechteren Ausbildung von Choleinsäurekomplexen kommt.

In den hier vorliegenden Untersuchungen sollen die Ausnut-

zungsmöglichkeiten dieser Fettsäuren mittlerer Kettenlänge in Form des Mischglyzerides für den menschlichen Organismus und ihr Stoffwechsel in Bezug auf Abbau und Ausscheidung bestimmt werden.

Über das veränderliche Auftreten von Dicarbonsäuren im Harn liegen einige Ergebnisse am Tier (60, 61) und Menschen (62, 63) vor, insbesondere von WEITZEL (1, 64). Wegen der dabei verwendeten besonderen Diatformen schien uns eine Gegenüberstellung mit solchen Werten von besonderer Bedeutung, die bei Zugabe des Mischglyzerides zu einer Normalkost gewonnen wurden.

B Material und Methodik.

Zu den Untersuchungen der hier vorliegenden Arbeit wurde ein Mischglyzerid verwendet, da die Zufuhr freier Fettsäuren mit Reizwirkung auf den Magen-Darmtrakt verbunden ist. Es besteht zu gleichen Teilen aus Fettsäuren der Kettenlänge C_8 , C_{10} und C_{12} . Bei Patienten wurde während einer Normalkost und während einer mehrtägigen Zufuhr des obigen Mischglyzerides eine Doppelbestimmung der Dicarbon- und Fettsäureausscheidung im Harn durchgeführt. Hierbei wurde wie folgt verfahren:

Bei den Patienten wurde zuerst die Dicarbon- und Fettsäureausscheidung bei vollkommen normaler Zusammensetzung der Ernährung im Harn bestimmt. Danach bekamen die Patienten eine Kost, bei der das übliche Nahrungsfett durch eine tägliche Menge von 150 g des Mischglyzerides ersetzt wurde. Das nahezu geruch- und geschmacklose Öl wurde im allgemeinen gut vertragen. Diese Kost wurde bei den einzelnen Patienten verschieden lange beibehalten - die Dauer schwankte zwischen 3 und 7 Tagen. Während dieser Zeit wurde die tägliche Dicarbon- und Fettsäureausscheidung im Harn bestimmt. Nach Absetzen des Mischglyzerides wurden die Harnanalysen bis zum Erreichen des Leerwertes fortgesetzt.

Zur Bestimmung der ätherlöslichen Säuren im Harn bediente man sich folgender Methode (65):

Auffüllen der Harnmenge von 24 Stunden auf 1000 ml, bei größeren Volumina auf die nächst höhere, durch 50 dividierbare Zahl, Abpipettieren von 50 ml in einen Scheidetrichter und Ansäuern mit 12 ml einer 2 n Schwefelsäure. Dreimaliges Ausschütteln mit je 100 ml Äther. Abdestillieren des Äthers, Versetzen des Ätherrückstandes mit 30 ml einer 2 n Natronlauge, dann eine Stunde im Rückfluß kochen. Nach Zugabe von 45 ml einer 2 n Schwefelsäure Wasserdampfdestillation bis zu einer Destillatmenge von 700 bis 1000 ml. Ausschütteln des Rückstandes der Wasserdampfdestillation mit dreimal je 60 ml Petroläther. Waschen mit dreimal je 10 ml destillierten Wassers und Abdestillieren des Petroläthers. Anschließend wird der Rückstand der Wasserdampfdestillation mit dreimal je 100 ml Äther ausgeschüt-

telt, der ätherische Auszug mit dreimal je 10 ml destillierten Wassers gewaschen und der Äther abdestilliert.

Titration: Das Wasserdampfdestillat wird mit einem überschüssigen Volumen von 5 ml einer 0,1 normalen Natronlauge versetzt. Zurücktitrieren des Überschusses mit 0,1 normaler Schwefelsäure (Phenolphthalein). Der Petrolätherrückstand wird in 50 ml 70 Athanols aufgenommen und nach Zusatz von Phenolphthalein mit 0,1 normaler Natronlauge titriert. Mit dem Ätherrückstand wurde wie mit dem Petrolätherrückstand verfahren.

Die Berechnung erfolgte in Milliaquivalent (MÄ) Säure unter Umrechnung auf die Tagesharnmenge.

Für Petroläther und Äther sind keine Leerwerte zu berücksichtigen, da beide Lösungsmittel vor der Verwendung über Ätznatron destilliert wurden.

Nach dieser Methode werden die gesamten ätherlöslichen Säuren des Harnes in wasserdampflichtige und nicht wasserdampflichtige getrennt, die letzteren wieder in petrolätherlösliche und nicht petrolätherlösliche.

Bei der Wasserdampfdestillation werden die niedermolekularen Anteile der Monocarbonsäuren erfaßt. In den Petrolätherextrakt gehen die Monocarbonsäuren höherer Kettenlänge über, während die Dicarbonsäuren im Ätherextrakt verbleiben.

Allerdings haben Untersuchungen von WEITZEL (65) gezeigt, daß die Trennung in wasserdampflichtige und nicht wasserdampflichtige Monocarbonsäuren nur bis zu einem bestimmten Grad die höher- von den niedermolekularen Monocarbonsäuren trennt, denn mit zunehmender Destillationsdauer gehen immer mehr hochmolekulare Säuren über. Um reproduzierbare Ergebnisse zu gewinnen, ist es am besten, die Menge des Wasserdampfdestillates konstant zu halten. Mengenangaben der wasserdampflichtigen Säuren werden nicht angeführt, da die wasserdampflichtigen niedermolekularen Monocarbonsäuren in wenig konstanter Konzentration im Harn enthalten sind, wie auch schon frühere Untersuchungen zeigten (65). Die sauren Gruppen werden titriert, in Milliaquivalent (MÄ) Säure angegeben und auf die Tagesharnmenge umgerechnet. Säuren mit guter Äther- und schlechter Wasserlöslichkeit werden zu 95 % erfaßt, darunter fallen auch die hier verwendeten Capryl-, Caprin-

und Laurinsäure. Es zeigte sich auch, daß die Dicarbonsäuren niemals in der wasserdampf-flüchtigen oder petrolätherlöslichen Fraktion erscheinen (65). Eigene Kontrollversuche dieser Methode zeigten eine Schwankungsbreite von etwa $\pm 2,5\%$.

Im zweiten Teil dieser Arbeit galt es, anhand von Stuhluntersuchungen die Ausnutzungsbedingungen des oben angeführten Mischglyzerides festzustellen. Neunzehn Patienten erhielten eine Ernährung, deren Fettanteil in 150 g des Mischglyzerides bestand. Zur Markierung wurde vor den Testspeisen Tierkohle verabfolgt. Sechzehn Patienten vertrugen diese Mischglyzeridkost gut, zwei Patienten litten unter geringfügiger Übelkeit, während bei einem Patienten direkte Darmstörungen in Form von Diarrhoe und Erbrechen auftraten. In der Gesamtstuhlmenge der einzelnen Versuchspersonen wurden die freien Fettsäuren und das Neutralfett bestimmt. Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten auch eine Bestimmung der freien Fettsäuren und des Neutralfettes bei Normalkost.

Die Stuhluntersuchungen auf ihren Gehalt an freien Fettsäuren und Neutralfetten wurden nach folgender Methode durchgeführt (66):

Von der gewogenen Gesamtmenge werden 5 g mit 22 ml einer 2,5 % Salzsäure (in 25 %iger Kochsalzlösung) eine Minute im Rückflußkühler gekocht und anschließend sofort rasch abgekühlt. Nach der Zugabe von 40 ml Athanol-amyalkohol (0,4 % Amylalkohol in 96 %igen Äthanol) und 50 ml Petroläther mehrmals kräftig schütteln. 25 ml der Petrolätherschicht werden in 100 ml Erlemeyerkolben überführt, abgedampft und in 2 ml 96 %igen Äthanol gelöst. Titration mit alkoholischer 0,1 n Kalilauge gegen Thymolblau als Indikator. Nach Zugabe von 10 ml der alkoholischen 0,1 n Kalilauge und etwas Filtrierpapier 30 Minuten im Rückfluß kochen. Dann sofort 10 ml 96 %iges Äthanol dazu und mit wässriger 0,1 n Salzsäure zurücktitrieren.

Aus dem ersten Titrationsergebnis wird an Hand folgender Formel die Fettsäuremenge in g/% errechnet:

$$\frac{5,907 \times \text{Verbrauch an } 0,1 \text{ normaler Kalilauge}}{\text{Kotmenge in Gramm}}$$

Aus dem zweiten Titrationsergebnis wird mit folgender Formel die Neutralfettmenge in g/% errechnet:

$$\frac{5,999 \times (10 \text{ minus Verbrauch an Salzsäure})}{\text{Kotmenge in Gramm}}$$

Die gefundenen Werte wurden stets auf das Frischgewicht des Stuhles bezogen, wobei wir uns der Begründung VAN DE KAMERS (66) voll und ganz angeschlossen haben.

Im dritten Teil der Untersuchungen wurde das Mischglyzerid an 10 Ratten verfüttert, um das Ausmaß der Fettspaltung zu bestimmen. Die Tiere wurden, wie folgt, vorbereitet: Am ersten Tag Brot und Wasser, am zweiten Tag nur Wasser, und am dritten Tag erfolgte die Zufuhr von 2 ml des Mischglyzerides per Sonde für jede Ratte. 150 Minuten nach der Fütterung, wurde die erste Ratte getötet, die restlichen im Abstand von je 15 Minuten. Im Magen und Darminhalt wurde nach der oben beschriebenen Methode getrennt der Gehalt an Neutralfett und Fettsäuren bestimmt.

C Ergebnisse.

=====

I. Bestimmung der Dicarbon- und Fettsäureausscheidung im Harn.

Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen an 9 Patienten über die Höhe der Dicarbon- und Fettsäureausscheidung im Harn bei normaler Kost und bei einer Ernährung, deren Fettanteil allein in der Zufuhr von 150 g Mischglyzerid bestand, wurden in Tabelle 2 und 3 zusammengestellt.

Leerwerte:

Versuchsperson	T a g e						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
I	2,8	2,8	2,3	2,6	2,3	2,6	-
II	2,7	2,8	2,6	2,8	2,9	-	-
III	2,3	2,9	2,3	2,8	2,9	2,3	-
IV	2,9	2,3	2,6	2,8	2,3	-	-
V	2,6	2,8	2,9	2,8	2,3	-	-
VI	2,6	2,3	2,8	2,3	2,9	-	-
VII	2,3	2,9	2,3	2,6	2,8	-	-
VIII	2,8	2,3	2,6	2,3	2,3	2,8	2,6
IX	2,6	2,6	2,3	2,8	2,5	-	-

Werte bei Mischglyzeridkost:

Versuchsperson	T a g e							Verträglichkeit
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
I	4,5	4,3	4,5	3,7	4,3	4,5	-	gut
II	3,9	4,2	4,0	4,2	4,5	-	-	gut
III	4,3	4,5	3,9	4,0	4,0	4,3	-	mäßig
IV	4,3	3,9	4,3	4,2	4,5	-	-	gut
V	4,2	4,0	4,5	4,3	3,8	-	-	gut
VI	3,9	4,3	3,9	4,6	4,2	-	-	mäßig
VII	4,5	4,2	4,2	4,3	3,7	-	-	gut
VIII	3,9	4,3	4,2	4,5	4,3	4,5	-	gut
IX	4,3	3,8	4,2	4,5	4,0	-	-	gut

Tab. 2. Dicarbonsäureausscheidungen in Milliäquivalent (MÄ) Säure im Harn bei Normal- und Mischglyzeridkost.

Leerwerte:

Versuchsperson	T a g e						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
I	3,2	3,4	3,5	3,2	3,0	2,9	-
II	2,8	3,2	2,9	3,0	3,5	-	-
III	3,6	3,4	3,2	3,2	3,0	3,4	-
IV	3,4	3,2	3,0	3,5	3,2	-	-
V	2,8	2,7	2,9	3,0	2,9	-	-
VI	3,5	2,9	3,7	3,2	3,2	-	-
VII	3,6	3,4	2,8	3,2	3,5	-	-
VIII	3,0	3,6	3,2	3,5	3,4	3,5	3,2
IX	3,4	2,9	3,0	2,9	3,2	-	-

Werte bei Mischglyzeridkost:

Versuchsperson	T a g e							Verträglichkeit
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
I	3,2	3,6	3,5	3,8	3,7	3,0	-	gut
II	3,6	3,5	3,3	3,2	3,3	-	-	gut
III	3,1	3,8	3,5	3,0	3,5	3,8	-	mäßig
IV	3,6	3,3	3,6	3,6	3,5	-	-	gut
V	3,6	3,5	3,8	3,3	3,2	-	-	gut
VI	3,3	3,2	3,8	3,3	3,8	-	-	mäßig
VII	3,6	3,6	3,5	3,7	3,8	-	-	gut
VIII	3,5	3,8	3,6	3,6	3,6	3,8	3,2	gut
IX	3,8	3,5	3,3	3,6	3,2	-	-	gut

Tab. 3. Fettsäureausscheidung in Milliäquivalent (MA) Saure im Harn bei Normal- und Mischglyzeridkost.

Die gefundenen Durchschnittswerte der Tabellen 2 und 3 wurden in Bild 1 und 2 graphisch dargestellt. Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit mit den Werten anderer Autoren zu geben, wurden in den graphischen Darstellungen die Milliäquivalentwerte der Dicarbonsäure auf Korksäure umgerechnet. Hierbei entsprechen 1 Milliäquivalent/Säure einer Korksäuremenge von 87 mg. Die Fettsäuren wurden auf Palmitinsäure umgerechnet.

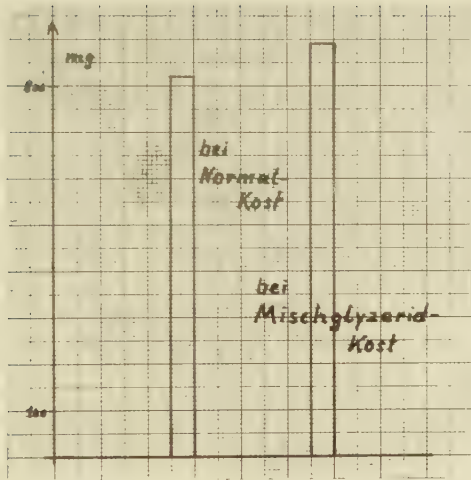


Bild 1. Tägliche Fettsäureausscheidung im Harn bei Normal- und Mischglyzeridkost in mg (umgerechnet auf Palmitinsäure).

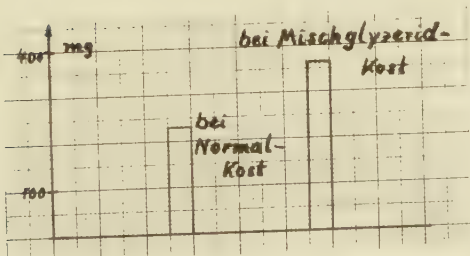


Bild 2. Tägliche Dicarbonsäureausscheidung im Harn bei Normal- und Mischglyzeridkost in mg (umgerechnet auf Korksäure).

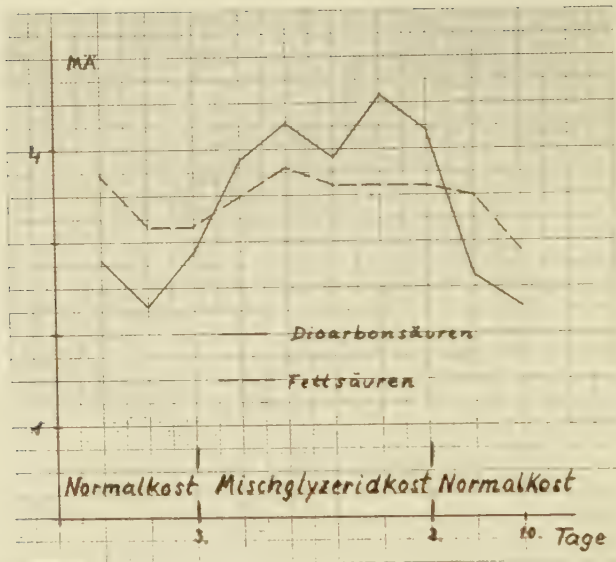


Bild 3. Fettsäure- und Dicarbonsäureausscheidung in Milliäquivalent bei Normal- und Mischglyzeridkost.

Bei diesen Versuchen ergab sich sofort nach dem Einsetzen der Mischglyzeridkost ein Ansteigen sowohl der Dicarbonsäureausscheidung als auch der durch die Petrolätherfraktion erfaßten freien Fettsäuren. Besonders deutlich ist die Erhöhung der Dicarbonsäureausscheidung um etwa 60 % des Normalwertes, während bei den freien Fettsäuren eine geringere Vermehrung von nur 10 zu verzeichnen ist.

Nach Absetzen der Mischglyzeridkost und Einstellung auf eine normale Ernährung ging die Ausscheidung der Dicarbonsäuren und Fettsäuren auf die Ausgangsmenge zurück.

II. Bestimmung der Fettsäure- und Neutralfettausscheidung
im Stuhl.

Bei weiteren 19 Patienten wurde ebenfalls Mischglyzerid in einer Tagesmenge von 150 g pro Patient gegeben. Hier gab man gleichzeitig Tierkohle, um im Stuhl eine Abgrenzung gegen die vorhergehende und nachfolgende Normalkost zu erzielen. Die Fettkost wurde in der Dauer von 3 bis 5 Tagen zugeführt. Während dieser Zeit wurde die Fettsäure- und Neutralfettausscheidung im Stuhl bestimmt, nachdem zuvor die Werte bei Normalkost festgelegt worden waren. In den Tabellen 4, 5, 6 und 7 wurden die gefundenen Einzelergebnisse in g/% niedergelegt.

Versuchsperson	T a g e				
	1.	2.	3.	4.	5.
I	0,35	0,24	0,47	-	-
II	0,59	1,65	0,59	-	-
III	1,54	0,35	0,59	-	-
IV	0,47	0,71	0,71	0,59	-
V	0,71	0,35	0,59	0,47	-
VI	0,59	0,71	0,71	-	-
VII	0,71	0,59	1,54	-	-
VIII	0,59	0,59	0,47	0,35	-
IX	0,59	0,47	1,65	-	-
X	0,47	0,35	0,35	1,8	0,71
XI	0,35	0,47	-	-	-
XII	0,35	0,59	0,35	-	-
XIII	0,35	0,59	0,35	-	-
XIV	0,71	0,47	0,24	-	-
XV	0,59	0,35	0,84	-	-
XVI	0,35	0,35	0,59	-	-
XVII	0,59	0,35	0,35	-	-
XVIII	0,24	0,24	0,71	-	-
XIX	0,35	0,35	0,35	-	-

Tab. 4. Fettsäureausscheidung im Stuhl in g/% bei normaler Ernährung.

Versuchsperson	T a g e					Verträglichkeit
	1.	2.	3.	4.	5.	
I	0,47	0,59	0,59	1,8	0,35	gut
II	2,72	0,35	1,06	-	-	mäßig
III	0,47	0,47	0,35	0,35	-	gut
IV	0,47	0,71	-	-	-	gut
V	0,35	0,35	0,47	1,42	0,35	gut
VI	0,59	0,47	0,47	-	-	gut
VII	1,8	0,59	0,71	0,47	0,59	gut
VIII	0,71	1,3	0,35	-	-	gut
IX	0,47	0,47	0,59	-	-	gut
X	0,47	2,6	1,8	-	-	mäßig
XI	0,47	0,59	0,35	0,47	-	gut
XII	0,59	0,47	1,42	0,47	-	gut
XIII	0,35	0,35	0,35	0,47	-	gut
XIV	1,06	0,59	1,8	2,84	-	gut
XV	-	-	-	-	-	schlecht
XVI	1,6	0,47	1,06	0,59	-	gut
XVII	0,35	0,47	-	-	-	gut
XVIII	1,42	0,47	0,35	1,8	-	gut
XIX	0,35	0,71	0,59	0,59	-	gut

Tab. 5. Fettsaureausscheidung im Stuhl in g/% bei einer täglichen Zufuhr von 150 g des Mischglyzerides.

Versuchsperson	T a g e				
	1.	2.	3.	4.	5.
I	1,92	1,44	1,08	-	-
II	1,92	2,88	2,88	-	-
III	0,72	1,56	1,68	-	-
IV	1,08	2,04	1,44	1,56	-
V	2,88	1,56	1,68	1,08	-
VI	1,56	1,44	1,8	-	-
VII	1,8	2,88	1,44	-	-
VIII	2,04	1,8	1,32	1,68	-
IX	2,64	1,32	2,28	-	-
X	1,68	1,92	1,92	2,64	1,44
XI	1,32	1,92	-	-	-
XII	1,44	1,08	2,88	-	-
XIII	1,08	1,92	2,04	-	-
XIV	1,44	1,08	0,72	-	-
XV	1,68	1,68	1,56	-	-
XVI	1,92	0,72	1,44	-	-
XVII	2,88	1,44	1,92	-	-
XVIII	1,56	1,68	1,92	-	-
XIX	1,44	1,92	2,64	-	-

Tab. 6. Neutralfettausscheidung im Stuhl in g/% bei normaler Ernährung.

Versuchsperson	T a g e					Verträglichkeit
	1.	2.	3.	4.	5.	
I	0,96	1,08	1,08	0,24	0,72	gut
II	0,12	0,96	1,2	-	-	mäßig
III	0,12	1,68	0,72	0,84	-	gut
IV	0,12	0,36	-	-	-	gut
V	0,24	1,56	0,84	1,2	0,96	gut
VI	0,48	1,92	0,96	-	-	gut
VII	0,6	0,72	0,84	1,08	1,2	gut
VIII	0,72	0,96	0,12	-	-	gut
IX	0,48	0,12	0,12	-	-	gut
X	0,72	1,92	0,24	-	-	mäßig
XI	1,92	0,72	0,6	0,84	-	gut
XII	2,04	0,48	0,72	1,92	-	gut
XIII	1,56	2,4	0,12	2,04	-	gut
XIV	1,68	1,56	2,4	1,08	-	gut
XV	-	-	-	-	-	schlecht
XVI	2,64	0,12	0,72	0,12	-	gut
XVII	2,4	0,12	-	-	-	gut
XVIII	0,12	1,08	0,6	1,32	-	gut
XIX	1,32	0,72	0,6	0,72	-	gut

Tab. 7. Neutralfettausscheidung im Stuhl in g/% bei einer täglichen Zufuhr von 150 g des Mischglyzerides.

Es ergibt sich im allgemeinen eine ungefähr gleichbleibende Fettsäureausscheidung bei Mischglyzeridverabreichung und normaler Ernährung, während die Menge des Neutralfettes bei Zufuhr von Mischglyzerid deutlich um etwa die Hälfte zurückgeht. Besonders klar zeigen sich diese Ergebnisse in der graphischen Darstellung der Durchschnittswerte, wie sie in Bild 4 und 5 gezeigt werden.

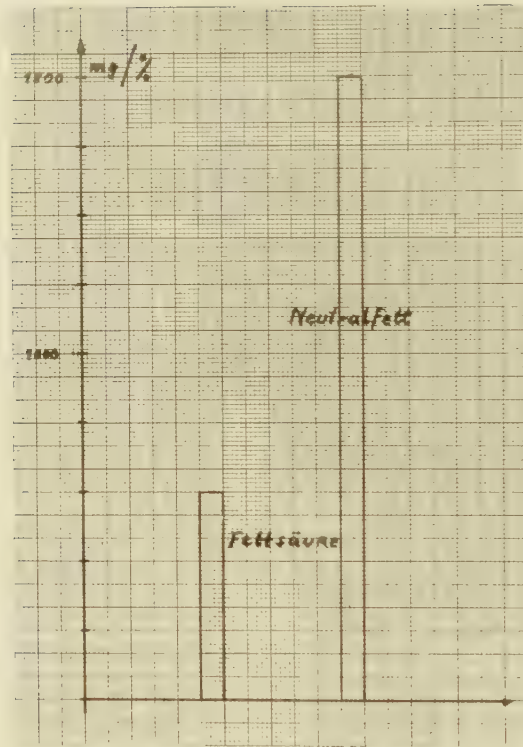


Bild 4. Durchschnittswerte der täglichen Fettsäure- und Neutralfettausscheidung im Stuhl bei Normalkost in mg/2.

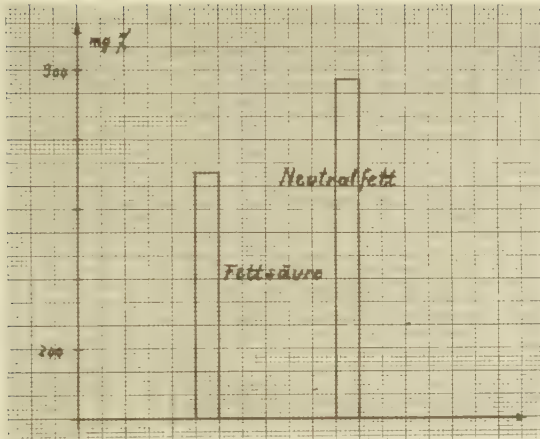


Bild 5. Durchschnittswerte der täglichen Fettsäure- und Neutralfettausscheidung im Stuhl bei täglicher Zufuhr von 150 g des Mischglyzerides in mg/%.

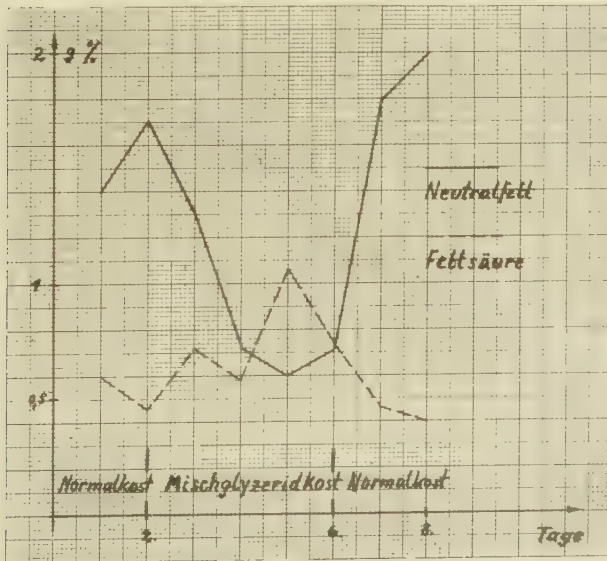


Bild 6. Fettsäure- und Neutralfettausscheidung in g/% bei Normal- und Mischglyzeridkost in g/%.

III. Bestimmung des Gehaltes an Fettsäuren und Neutralfett im
Magen und Darm von Ratten nach Verabreichung
von 2 ml Mischglyzerids.

Um einen Anhaltspunkt für die zeitliche Aufspaltung des Mischglyzerides im Magen-Darmkanal zu erhalten, wurde ein Tierversuch herangezogen. 150 Minuten, nachdem jeder Ratte durch eine Sonde 2 ml des Mischglyzerides zugeführt worden war, wurde das erste Tier getötet und Magen- und Darminhalt getrennt auf ihren Gehalt an Fettsäuren und Neutralfett untersucht. Im Abstand von jeweils 15 Minuten wurde mit den restlichen Tieren auf gleiche Art verfahren. Die Ergebnisse dieser Reihenuntersuchungen sind in Tabelle 8 und 9 aufgezeichnet.

Versuchstier	Zeit	Inhalt/g	Fettsäure (MA)	Neutralfett (MÄ)
I	2 ³⁰	13,1	0,27	9,6
II	2 ⁴⁵	9,5	0,1	6,8
III	3 ⁰⁰	11,8	0,16	4,4
IV.	3 ¹⁵	10,8	0,2	4,0
V	3 ³⁰	12,0	0,1	3,4
VI	3 ⁴⁵	11,0	0,1	2,7
VII	4 ⁰⁰	14,0	0,18	2,3
VIII	4 ¹⁵	13,2	0,1	1,9
IX	4 ³⁰	14,0	0,1	2,8
X	4 ⁴⁵	11,7	0,1	4,2

Tab. 8. Bestimmung des Mageninhaltes von Ratten auf den Gehalt an Fettsäure und Neutralfett in Milliäquivalent (MÄ) nach Zufuhr von 2 ml Mischglyzerid.

Versuchstier	Zeit	Inhalt/g	Fettsäure (MÄ)	Neutralfett (MÄ)
I	2 ³⁰	13,1	0,18	7,4
II	2 ⁴⁵	9,5	0,1	2,3
III	3 ⁰⁰	11,8	0,18	1,6
IV	3 ¹⁵	10,8	0,18	1,5
V	3 ³⁰	12,0	0,18	0,7
VI	3 ⁴⁵	11,0	0,2	0,9
VII	4 ⁰⁰	14,0	0,19	0,7
VIII	4 ¹⁵	13,2	0,18	0,7
IX	4 ³⁰	14,0	0,2	3,0
X	4 ⁴⁵	11,7	0,36	3,2

Tab. 9. Bestimmung des Darminhaltes von Ratten auf den Gehalt an Fettsäure und Neutralfett in Milliäquivalent (MÄ) nach Zufuhr von 2 ml Mischglyzerid.

Der Fettsäuregehalt in Magen und Darm zeigt den gefundenen Ergebnissen nach keine nennenswerten Schwankungen. Der Neutralfettgehalt im Magen sinkt mit zunehmender Zeit deutlich ab - das gleiche gilt, nur in verstärktem Maße, für den Neutralfettgehalt des Darmes. Deutlich werden diese Ergebnisse durch die in Bild 7 und 8 als Kurven dargestellten Zahlen.

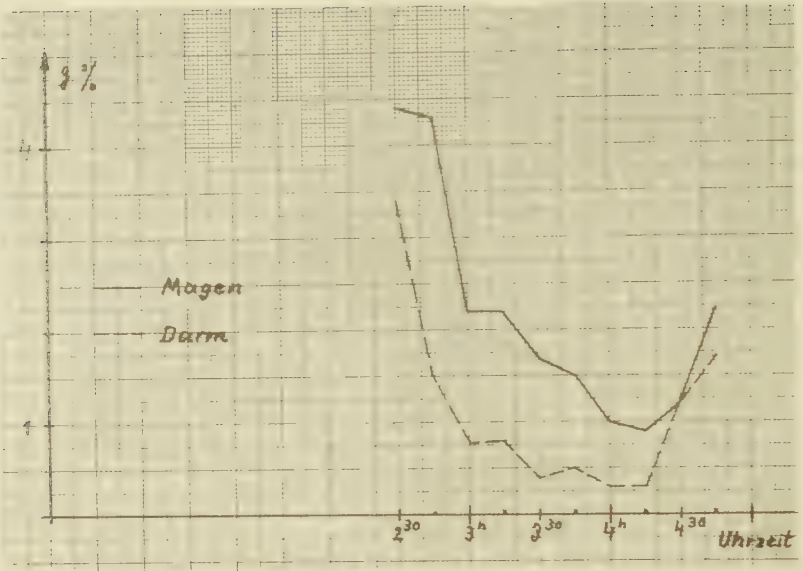


Bild 7. Neutralfettgehalt in Magen und Darm von Ratten nach Zufuhr von 2 ml Mischglyzerid.



Bild 8. Fettsäuregehalt in Magen und Darm von Ratten nach Zufuhr von 2 ml Mischglyzerid.

D Diskussion.

=====

Die Ergebnisse zeigen, daß auch bei Verabfolgung großer Mengen des Mischglyzerides gute Resorptionsbedingungen vorliegen. Die besonderen Eigenschaften der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, ihre auch hier gezeigte gute Ausnutzung, ihre rasche Verbrennung und die geringe Speicherefähigkeit haben ihre therapeutische Verwendung nahegelegt.

Die bisherigen Erkenntnisse über das Verhalten der Fettsäuren im menschlichen Körper betreffen in der Hauptsache das Verhalten der Fettsäuren mit langen Ketten, da schon hinsichtlich der Wasserlöslichkeit und der Resorption der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (67, 68, 69, 70) weitgehende Unterschiede zu verzeichnen sind. Für diese Fettsäuren fand FRAZER (53) besonders gute Resorptionsbedingungen. Ihre Sonderstellung ist auch dadurch gekennzeichnet, daß die Verteilung auf Pfortader und Chylussystem je nach Kettenlänge verschieden ist (54, 55). Schon 1913 beschrieb RAPER (67) das gegenüber langkettigen Fettsäuren anders geartete Verhalten der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im Stoffwechsel der höheren Tiere. Man ist zu der allgemeinen Ansicht gekommen, daß die mittleren Fettsäuren den direkten Weg von der Vena portae zur Leber benutzen, im Gegensatz zu den höheren Fettsäuren, die über den Lymphweg abtransportiert werden. Auf jeden Fall kommen die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge zuerst mit dem größten Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers in Berührung - wenn dies auch nicht der einzige Ort des Abbaues ist. Verschiedene Autoren (71, 72, 73) haben festgestellt, daß die rasche Verbrennung dieser Fettsäuren nicht nur auf die Leber beschränkt ist, sondern daß hierzu auch alle anderen Organe in hohem Maße befähigt sind. Die mittleren Fettsäuren werden nur in Spuren in das Leberfett aufgenommen, und die Tendenz zur Auslösung einer Fettleber soll bei mittleren Fettsäuren geringer sein als bei langkettigen (74). Die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge werden nicht, wie die anderen Nahrungsfette, den Fettdepots des Organismus zugeführt, gespeichert und erst bei Bedarf abgebaut, sondern sie werden sofort, möglicherweise ohne Rücksicht auf den Kalorienbedarf des Körpers, ver-

brannt - eben vorwiegend in der Leber. Ein Hinweis hierauf ist der Ketonkörperanstieg im Blut und die Vermehrung der Dicarbonsäuren und Fettsäuren im Harn. Denn eine weitere, wohl die wichtigste stoffwechselphysiologische Besonderheit der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge stellt die ω -Oxydation dar. Diese wurde 1932 von VERKADE und v.d.LEE (75, 76) bei Menschen entdeckt als sie größere Mengen von Glyzeriden zuführten, die nur Fettsäuren mittlerer Kettenlänge enthielten, und später von anderen (60) an Hunden nachgewiesen. Unter ω -Oxydation versteht man die Oxydation der terminalen Methylgruppe einer Fettsäure, sodaß eine Dicarbonsäure entsteht. Normalerweise unterliegen die höheren Fettsäuren der üblichen Nahrungsfette der β -Oxydation. Ist die β -Oxydation durch Substitution der Carboxylgruppe, des α - oder β -Kohlenstoffatoms behindert, so wird versucht, die Fettsäurekette durch die ω -Oxydation abzubauen.

Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, wurden schon auf verschiedenen Gebieten therapeutische Erfolge in der Behandlung mit Fettsäuren mittlerer Kettenlänge erzielt. Eine weitere Möglichkeit ihrer praktischen Anwendung wird durch die Eigenschaften dieser Fettsäuren, daß sie rasch abgebaut und nicht gespeichert werden, gegeben. Einmal konnte man in entsprechend gelagerten Fällen bei alleiniger Deckung der Fettzufuhr durch dieses Mischglyzerid einer Fettspeicherung vorbeugen, zum anderen wäre man bei einer Entfettungskost gegen weitere Fettablagerung gesichert, wenn man einen großen Teil der Kalorienmenge durch das Mischglyzerid decken würde.

Um diese Gedankengänge in größerem Stil in die Praxis umzusetzen ist es notwendig, zwei Fragen zu klären: einmal die Verträglichkeit des Mischglyzerides, zum anderen die eventuell durch die Vermehrung der Dicarbonsäureausscheidung auftretenden toxischen Schäden von Seiten der Nieren.

Die von WEITZEL (1) angegebene gute Verträglichkeit des Mischglyzerides wurde mit geringer Einschränkung auch durch die hier vorliegenden Untersuchungen bestätigt, wobei zu berücksichtigen ist, daß die hier verabreichte Tagesmenge von 150 g des Mischglyzerides, verteilt auf das Mittag- und Abendessen, eine normale Fettzufuhr übersteigt. Die Gabe der Fettsäuren mittlerer

Kettenlänge ist nur in Form des Mischglyzerides zu empfehlen, da die Zufuhr der freien Fettsäuren mit Reizerscheinungen von Seiten des Magen-Darmkanales verbunden ist (63). Zur Fragestellung möglicher Schädigungen durch erhöhte Dicarbonsäureausscheidung wurden schon gelegentlich durch andere Autoren Untersuchungen veröffentlicht. Nach Fütterung großer Mengen der Fettsäuren von C_8 bis C_{12} kam es zu mäßiger Ausscheidung von Dicarbonsäuren (60). Bei hoher Belastung wurden etwa 0,1 bis 6 % Dicarbonsäuren im Harn gefunden (61). Im allgemeinen kann man sagen, daß erst unter extremen Bedingungen geringe toxische Wirkungen beobachtet wurden.

Es gelang nie, durch Butterfütterung eine Dicarbonsäureausscheidung zu erzielen, da hier der Anteil mittlerer Fettsäuren zu gering ist, d.h. die Diazidurie ist toleranzabhängig. Erst durch hohe Belastung kann man die Toleranz überschreiten und damit eine geringe Diazidurie erzwingen (62). NEWELL und Mitarbeiter (63) berichteten, daß für Ratten die Toxität etwa der für Kochsalz entspricht. Ferner fanden diese Autoren bei Psoriasispatienten, die monatelang mit Fettsäuren mittlerer Kettenlänge behandelt worden waren, keine toxischen Nebenwirkungen. Auch WEITZEL stellte bei der Verfütterung von Mischglyzeriden der Fettsäuren C_8 , C_{10} und C_{12} keinerlei Schädigung bei Ratten, Hunden und Menschen fest (1) und fand, daß die Laurinsäure = C_{12} an der oberen Grenze zwischen diazidogenen und nicht diazidogenen Fettsäuren steht. Ferner ist zu sagen, daß sich die Normalwerte sofort nach Absetzen der Mischglyzeridkost wieder einstellen und somit keine Schädigungen auf Grund verzögerter Ausscheidung der Dicarbonsäuren zu erwarten ist.

Von WEITZEL (1) liegen Berechnungen über Dicarbonsäureausscheidungen bei Hunden und Menschen vor, die nach Zufuhr von einem Mischglyzerid der mittleren Fettsäuren auftraten. Die Tiere schieden bei einer täglichen Fütterung von 60 g dieses Mischglyzerides eine Korksäuremenge von 174 mg aus. Bei Menschen fand er nach Gabe von 100 g des Mischglyzerides 200 mg Korksäure. Diese Werte entsprechen den Ergebnissen, die bei den hier vorliegenden Untersuchungen bei normaler Ernährung gefunden wurden,

während bei der hier gegebenen Mischglyzeridmenge von 150 g pro Tag eine Korksäuremenge von 365 mg im Harn berechnet wurde. Die hier erzielten Ergebnisse zeigen somit eine Steigerung der Dicarbonsäureausscheidung um 60 %, damit rückt eine eventuell entstehende Nierenschädigung in den Bereich des Möglichen. Unter Einbeziehung der obigen Ergebnisse von WEITZEL scheint eine Erhöhung der täglichen Mischglyzeridzufuhr von 100 auf 150 g mit einer beträchtlichen Erhöhung der Dicarbonsäureentstehung einherzugehen. Interessant wäre hierzu die Beantwortung der Frage, ob bei einer geringeren Gabe des Mischglyzerids so wenig Dicarbonsäuren gebildet werden, daß die Nierentoleranzgrenze nicht überschritten wird, und die Säuren im Körper verbleiben, oder ob der Organismus gar keine Dicarbonsäuren entstehen läßt, und die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge vollständig abgebaut werden.

Die Fettsäurewerte im Harn zeigen bei der beschriebenen Mischglyzeridkost von 150 g gegenüber den Werten bei einer normalen Ernährung eine Erhöhung um etwa 10 %, und somit ist kein wesentliches Ansteigen festzustellen. In Anbetracht der schnellen Resorbierbarkeit der mittleren Fettsäuren ist dies entweder als Zeichen für die Annahme einer raschen Oxydation oder für eine höhere Nierenschwelle in Bezug auf die Ausscheidung dieser freien Fettsäuren zu werten.

Neben der Fettsäure- und Dicarbonsäurebestimmung im Harn wurde unter denselben vergleichenden Bedingungen der jeweilige Fettsäure- und Neutralfettgehalt im Stuhl untersucht.

Wie schon die Fettsäureausscheidung im Harn, so zeigen auch hier die Fettsäurewerte im Stuhl keine großen Unterschiede gegenüber der Norm. Als naheliegende Begründung für die gefundene Steigerung der Werte um 20 % gegenüber denen bei Normalkost ist die relativ hohe Dosierung des Mischglyzerids anzusehen. Dazu kommt weiterhin die Tatsache, daß, wie aus den gefundenen Neutralfettwerten hervorgeht, die Mischglyzeridzufuhr zu bedeutend geringerer Neutralfettausscheidung führt. Dies muß als Zeichen für die bei diesem Fett gesteigerte Hydrolyse ausgelegt werden. Die somit höhere Menge an anfallenden Fettsäuren führt trotzdem nur zu der gefundenen geringen Steigerung um 20 %.

Wie schon oben gesagt wurde, kommt es bei der Zufuhr des Mischglyzerides, im Gegensatz zu normaler Ernährung, auf Grund der gesteigerten Hydrolyse zu einer Verringerung der Neutralfettausscheidung im Stuhl um 45 %. Unter Berücksichtigung der hohen Fettzufuhr ist bei einer normalen Dosierung mit einer noch geringeren Neutralfettausscheidung zu rechnen und somit ein wesentlicher Hinweis auf die gute Verwertbarkeit der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge in Form des Mischglyzerides gegeben. Andererseits wäre es aber auch möglich, daß die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im Darm eine antibakterielle Wirkung entfalten, so daß die Darmflora dezimiert wird, auf die eventuell ein Teil der Neutralfettausscheidung im normalen Stuhl zurückgeführt werden kann (1). Um sich ein Bild über die Verhältnisse der Fettspaltung in Magen und Darm zu machen, wurden Tierversuche, wie oben beschrieben, durchgeführt. Wie aus den gefundenen Ergebnissen hervorgeht, zeigt der Fettsäuregehalt in Magen und Darm während der ganzen Zeit etwa gleichbleibende Werte. Dies läßt auf eine gleichmäßige und schnelle Resorption der durch die Hydrolyse entstandenen freien Fettsäuren schließen - ein zusätzlicher Beweis für die gute Resorbierbarkeit der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, da es gleichzeitig zu einem regelmäßigen Absinken des Neutralfettgehaltes in Magen und Darm kommt. Die niedrigsten Neutralfettwerte mit 0,3 g/% wurden nach einer Versuchsdauer von etwas mehr als 4 Stunden gefunden, d.h. daß der weitaus größte Teil der zugeführten zwei Milliliter Mischglyzerid zu diesem Zeitpunkt hydrolysiert und resorbiert war.

E Zusammenfassung.

=====

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Mischglyzerid der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge in Hinsicht auf seine Verwendung in der menschlichen Ernährung untersucht werden. An Hand von Versuchen an Menschen über die Ausscheidung von Dicarbon- und Fettsäuren im Harn und von Fettsäuren und Neutralfett im Stuhl, und einigen zusätzlichen den Spaltungs- und Resorptionsablauf betreffenden Tierversuchen wird die Schlußfolgerung gezogen, daß das verwendete Mischglyzerid einer fast vollständigen Hydrolyse unterliegt, die Fettsäuren schnell und ausreichend resorbiert werden und bei entsprechender Zufuhr von etwa 100 g täglich keine toxischen Nierenschäden durch hohe Dicarbonsäureausscheidung zu erwarten sind. Die praktische Anwendung des Mischglyzerides unter Ausnutzung der für Fettsäuren mittlerer Kettenlänge bekannten geringen Speicherfähigkeit zur Behandlung Fettsüchtiger wäre somit zu befürworten.

Herrn Prof. Dr. N. HENNING danke ich ergebenst für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. H. SCHÖN danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

F Literaturverzeichnis.

=====

- 1) G. WEITZEL: Dtsch.Med.Wschr. 75 (1950) 1616.
- 2) S.M. PECK, H. ROSENFELD: J.Invest.Dermat. 1 (1958) 237.
- 3) S. ROTHMANN, A. SHAPIRO: Proc.Soc.exp.Biol.a.Med. Am.
60 (1945) 392.
- 4) E n t f a l l t .
- 5) S.M. PECK, H. ROSENFELD, W. LEIPER, W. BIERMANN:
Arch.Dermat.(Am.) 39 (1939) 126.
- 6) E. GRUNBERG: Yale J.Biol.a.Med.(Am.) 19 (1947) 855.
- 7) G. WEITZEL: Fette und Seifen. 11 (1950) 670.
- 8) J.F. und M.L. GIRAL, M.L. CASCAJARES, A. MARQUEZ:
Arch.Biochem. 16 (1948) 177.
- 9) T.P. HILDITCH, J.A. LOVERN: J.Soc.Chem.Ind. 47 (1928) 106 und
48 (1929) 359,365.
- 10) H.A. SCHUETTE, C.M. LUNDE: Oil and Soap 13 (1936) 12.
- 11) A. BEYTHIEN, H. HEMPEL, P. PANNEWITZ, E. SPRECKELS:
Z.Unters.Nahr.Genußm. 32 (1916) 305.
- 12) T.P. HILDITCH, E.E. JONES: Analyst. 54 (1929) 75.
- 13) H.E. LONGENECKER: J.Biol.Chem. 130 (1939) 167.
- 14) G. COLLIN, T.P. HILDITCH: J.Soc.Chem.Ind. 47 (1928) 261.
- 15) E.A. SCHAFER: Monatsschr.Anat.Histol. 2 (1885) 6-29;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 16) R. HEIDENHAIN: Arch.ges.Physiol. (Pflüger's) 43
(1888) 1-103;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 17) E.R. und E.L. CLARK: Am.J.Anat. 21 (1917) 421-448;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 18) T. ZAWARYKIN: Arch.ges.Physiol. (Pflüger's)
31 (1883) 231-239;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 19) T. ZAWARYKIN: Arch.ges.Physiol. (Pflüger's)
35 (1885) 145-157;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 20) J. MUNK: Ergeb.Physiol. 1 (1902) 296-329;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 21) J. MUNK: Arch.path.Anat.Physiol. (Virchow's)
95 (1884) 407-467;
zitiert nach DEUEL jr. (77).
- 22) R.M. WOTTON, R.L. ZWEMER: Anat.Record. 75 (1939) 493-505.

- 23) E. PFLÜGER: Pflüger's Arch. 86 (1901) 1.
24) F. VERZAR, E.J. McDOUGALL: "Absorption from the Intestine".
(Chapmann and Hall, London, 1936).
25) J. MELLANBY: J.Physiol. 64 P (1927) 5, 33.
26) W.R. BLOOR: "Biochem. of Fatty Acids".
(Reinhold Pub. Co., New York, 1943).
27) A.C. FRAZER, J.H. SCHULMANN, H.C. STEWART:
J.Physiol. 103 (1944) 306.
28) M. SHOSKES, R.P. GEYER, F.J. STARE:
J.Lab.Clin.Med. 35 (1950) 968.
29) J.W. DANIEL, A.C. FRAZER, J.M. FRENCH, H.G. SAMMONS:
J.Physiol. 114 (1951) 26 P.
30) K. BERNHARD, E. SCHEITLIN: Helv.Physiol.Acta 10 (1952) 54.
31) A.C. FRAZER, W.F.R. POVER, H.G. SAMMONS: Proc.Int.Conf. on
Biochem. Problems of Lipids, 137
(Flemish Roy.Acad.Sci.) Brussels, 1953;
zitirt nach DEUEL jr. (77).
32) C. ARTOM, L. REALE: Arch.Aci.Biol. 21 (1935) 368.
33) A.C. FRAZER, H.G. SAMMONS: Biochem.J. 39 (1954) 122.
34) J.J. ELKES, A.C. FRAZER, H.C. STEWART:
J.Physiol. 95 (1939) 68.
35) A.C. FRAZER: J.Physiol. 102 (1943) 306, 329.
Chem.Indust. 27 (1947) 379.
Arch.Sci.Physiol. 2 (1948) 15.
Brit.Med.J. 11 (1949) 769.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 46 (1952) 576.
36) A.C. FRAZER, J.M. FRENCH, M.D. THOMPSON:
Brit.J.Radiol. 22 (1949) 123.
37) A.C. FRAZER, H.C. STEWART: J.Physiol. 90 (1937) 18.
38) P. DESNUELLE, M. NAUDET, J. ROUZIER:
Arch.Sci.Physiol. 2 (1948) 71.
39) P. DESNUELLE, M. NAUDET, M.J. CONSTANTIN:
J.Biochem.Biophys.Acta 5 (1950) 561.
40) F.H. MATTSON, J.H. BENEDICT, J.B. MARTIN, L.W. BECK:
J.Nutrit. 48 (1952) 335.
41) F. SCHONHEYDER, K. VOLQVANTZ: Biochem.Biophys.Acta 8 (1952) 407.
42) B. BORGSTRÖM: Acta Physiol.Scand. 25 (1952) 328.
43) B. BORGSTRÖM: Biophysica Acta 13 (1954) 491.
44) P. DESNUELLE, J.H. CONSTANTIN: Biochem.Biophys.Acta 9 (1952) 531.
45) B. BORGSTRÖM: Arch.Biochem.Biophys. 49 (1954) 268.
46) R.S. HARRIS, J.W. CHAMBERLAIN, J.H. BENEDICT:
Fed.Proc. 13 (1954) 525.

- 47) Private communication: L.J. GIDEZ: Brookhaven National Laboratory.
L.J. UPTON, New York, M.L. KARNOVSKY:
Department Biological Chem., Harvard
Med. School, Boston, Mass.
- 48) R. REISER, M.J. BRYSON, Mary J. CARR, K.A. KUIKEN:
J. biol.chem. 194 (1953) 131.
- 49) K. BERNHARD, H. WAGNER, G. RITZEL: *Helv. Chim. Acta*
35 (1952) 1404.
- 50) R. REISER, Mary C. WILLIAMS: *J.Biol.Chem.* 202 (1953) 815.
- 51) R. REISER: *Clin.Chem.* 2 (1955) 93.
- 52) A.C. FRAZER: *Nature* 175 (1955) 491.
- 53) A.C. FRAZER: *Physiol.Rev.* 26 (1946) 103.
- 54) B. BLOOM, J.L. CHAIKOFF, W.O. REINHARDT:
Amer.J.Physiol. 166 (1951) 451.
- 55) J. KIYASU, B. BLOOM, J.L. CHAIKOFF: *J.Biol.Chem.* 199 (1952) 415.
- 56) J.A. BENSON jr., G.N. CHANDLER, B.M. VANSTEENHUYSE,
J.O. GAGNON: *Gastroenterology* 1
(1956) 53.
- 57) E. FRÖHLICHER: *Biochem.Zeitschr.* 283 (1936) 273.
- 58) C.S. ROBINSON: *J.biol.chem* 108 (1935) 403.
- 59) R. BLOMSTRAND: *Acta Physiol.Scand.* 32 (1954) 99.
- 60) B. FLASCHENTRÄGER, K. BERNHARD:
Helv.Chim.Acta 18 (1935) 962 und
Hoppe-Seyler's Z. physiol.Chem.
238 (1936) 221.
- 61) K. BERNHARD, H. LINCKE: *Fortschr.Chem.org.Nat.st.* 4 (1945)
188-334.
- 62) R. EMMRICH, E. NEBE: *Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.*
266 (1940) 174.
- 63) G.W. NEWELL, A.K. PETRETTI, L. REINER:
J.Invest.Dermat. 13 (1949) 145.
- 64) G. WEITZEL: *Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.*
282 (1947) 185.
- 65) G. WEITZEL: *Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.*
287 (1951) 254.
- 66) Van de KAMER, ten BOKKEL, HUININK, H.A. WEYERS:
J.Biol.Chem. 177 (1949) 347.
- 67) H.S. RAPER: *J.Biol.Chem.* 14 (1913) 117.
- 68) R.E. DAVIS: *J.Biol.Chem.* 88 (1930) 67.
- 69) R.H. HUGHES, E. WIMMER: *J.Biol.Chem.* 108 (1935) 141.
- 70) L.A. BAVETTA, H.J. DEUEL: *Amer.J.Physiol.* 136 (1942) 712.
- 71) R.P. GEYER, J. CHIPMANN, F.J. STARE:
J.Biol.Chem. 176 (1948) 1469.

- 72) R.P. GEYER, L.W. MATTHEWS, F.J. STARE:
J.biol.chem. (Am.) 180 (1949) 1037.
- 73) V. LORBER, M. COOK, J. MEYER: J.biol.chem. (Am.)
181 (1949) 475.
- 74) G. WEITZEL, H. SCHÖN, F. GEY, Ursula ROESTER:
Hoppe-Seyler's Z.f.physiol.Chem.
303 (1956) 184-195.
- 75) P.E. VERKADE, J. van der LEE: Proc.Akad.Wetenschap.Amsterdam
35 (1932) 251 und
36 (1933) 3.
- 76) P.E. VERKADE, u.a.: Hoppe-Seyler's Z.f.physiol.Chem.
215 (1933) 225.
- 77) DEUEL jr.: The Lipids, Volume II - Biochem. (1955).

Lebenslauf.

Am 27.9.1928 wurde ich in Dresden als Sohn des Bankkaufmanns Martin Gelpke geboren. Ab 1935 besuchte ich die Volksschule und seit 1939 die Annenschule/Oberschule - beide zu Dresden. Im September 1944 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen und kehrte Mitte des Jahres 1945 nach Dresden zurück. Hier war ich ein Jahr als Helfer in einer tierärztlichen Stadt- und Landpraxis tätig. Anschließend besuchte ich die Fürstenschule St. Augustin zu Grimma/Sa. und bestand dort im Jahre 1948 das Abitur.

Da meine Bewerbungen zum Medizinstudium aus politischen Gründen mehrmals abgelehnt wurden, begann ich eine handwerkliche Lehre. 1950 bestand ich nach 1 1/2 Jahren die Gesellenprüfung als Bau- und Möbeltischler. Durch Vermittlung eines Freundes bekam ich für das Wintersemester 1950/51 die Zulassung zum Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen. Durch längerdauernde Krankheit gingen mir das 4. und 5. Semester verloren. Von diesen beiden Semestern abgesehen, nahm mein Studium den regelrechten Verlauf. Ich verbrachte alle Studiensemester in Erlangen. Unter dem Datum des 1.7.1957 konnte ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen abschließen.

